		Langzeitsicherheitsdaten.		
Co-Verwaltung studieren mit saisonal Grippe Impfstoff *Geplant*	Sicherheit und Immunogenität von BNT162b2 und dem quadrivalenten saisonalen Grippeimpfstoff bei getrennter oder gleichzeitiger Verabreichung.	Interaktion mit anderen Impfungen.	Protokoll Vorlage:	30.09.2021
			Endgültige CSR Vorlage:	31.12.2022

Nicht-interventionelle Sicherheitsstudien nach der Zulassung (4)

Der Antragsteller schlägt vier ergänzende Studien zur realen Sicherheit des COVID-19-mRNA-Impfstoffs vor, die mehrere Datenquellen und Studiendesigns nutzen.

Die Studie C4591010 wird in der EU unter Verwendung der Primärdatenerfassung durchgeführt, um eine Kohorte von Geimpften zu überwachen und das Risiko von Sicherheitsereignissen zu bewerten, die von Interesse sind und die AESI-Liste widerspiegeln. Ein Protokollentwurf C4591010 wurde bereitgestellt.

Darüber hinaus wird Pfizer im Namen des Antragstellers einen oder mehrere PASS sponsern, die sekundäre Datenquellen für elektronische Gesundheitsakten in Europa nutzen und auf einem im Rahmen des ACCESS-Projekts entwickelten Master-Überwachungsprotokoll basieren.

Zwei zusätzliche Studien werden mit US-Daten durchgeführt:

- Ö 1 Studie mit Sekundärdaten aus EHR von aktiven Militärangehörigen und ihren Familien (C4591011),
- Ö 1 Studie mit Sekundärdaten aus EHR von Patienten, die im Veterans Healthcare Administration-System (C4591012) enthalten sind.

Die Protokollentwürfe für die vorgeschlagenen Sicherheitsstudien in den USA (C4591011 und C4591012) wurden bereitgestellt.

Interventionelle Studien (6)

Der Antragsteller schlägt 6 interventionelle Studien vor, von denen 2 noch laufen und 4 geplant sind.

- **Studie C4591001**ist eine laufende, placebokontrollierte, randomisierte, beobachterblinde Dosisfindungsstudie der Phasen 1/2/3 zur Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit, Immunogenität und Wirksamkeit von SARS-CoV-2-RNA-Impfstoffkandidaten gegen COVID-19 bei gesunden Menschen Einzelpersonen. Zum Zeitpunkt des Datenstichtags der Studie C4591001 (14. November 2020) erhielten insgesamt 21.720 Teilnehmer mindestens eine Dosis des Impfstoffkandidaten.
- **Studie BNT162-01 Kohorte 13**ist eine laufende, an mehreren Standorten (Deutschland) durchgeführte, zweiteilige Dosiseskalationsstudie der Phase I/II, in der die Sicherheit und Immunogenität von vier prophylaktischen SARS-CoV-2-RNA-Impfstoffen gegen COVID-19 unter Verwendung unterschiedlicher Dosierungsschemata bei 30 immungeschwächten Erwachsenen untersucht wird.
- **Studie C4591015**ist eine geplante klinische Studie zur Bewertung der Sicherheit und Immunogenität bei schwangeren Frauen, die einen COVID-19-mRNA-Impfstoff erhalten.
- **Studie C4591018**ist eine geplante Studie zu BNT162b2 an 100 Erwachsenen, die eine stabile Dosis Immunmodulatoren zur Behandlung stabiler rheumatoider Arthritis (RA) erhalten, in zwei Kohorten (50 Tofacitinib, 50 TNF-Inhibitoren). Die Probanden werden auf Sicherheit, Immunogenität durch neutralisierenden Antikörpertiter und Hinweise auf eine asymptomatische Infektion durch N-Antigen-Antikörper untersucht.

- Eine geplante**Phase-II-Sicherheits- und Immunogenitätsstudie**(Sicherheit und Immunogenität bei Hochrisiko-Erwachsenen) bei bis zu 150 immungeschwächten Erwachsenen (mit einer Reihe primärer immungeschwächter Erkrankungen und/oder immungeschwächten Behandlungen).
- **Studie zur gleichzeitigen Verabreichung eines Impfstoffs gegen die saisonale Grippe**Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Immunogenität von Comirnaty und dem quadrivalenten saisonalen Grippeimpfstoff bei getrennter oder gleichzeitiger Verabreichung.

Nicht-interventioneller PASS in der Schwangerschaft

Die vom Antragsteller vorgeschlagene Strategie zur Beurteilung der Impfung während der Schwangerschaft wird in zwei Schritten umgesetzt. Es wird erwartet, dass die anfängliche Anwendung in der Schwangerschaft sehr begrenzt sein wird; Daher werden diese Informationen zunächst aus den vier im vorherigen Abschnitt beschriebenen realen Sicherheitsstudien (C4591010, C4591011 und ACCESS/VAC4EU) abgeleitet. Die Studie C4591012 konzentriert sich auf Patienten im Veterans Health Administration-System und wird angesichts der Demografie der Ausgangspopulation voraussichtlich nicht viele Schwangerschaften erfassen.

Die Ergebnisse der Zwischenanalyse der Studien (sofern geplant) werden in eine Strategie zur Bewertung der Schwangerschaftsergebnisse einfließen, wenn die Impfung in der Schwangerschaft zunimmt. Der Antragsteller wird bei der Entwicklung schwangerschaftsbezogener Studienziele etablierte EU-Schwangerschaftsforschungsempfehlungen wie CONSIGN (COVID-19-Infektion und Arzneimittel in der Schwangerschaft) berücksichtigen. Das Engagement und die Überlegungen des Antragstellers zur Bewertung der Schwangerschaftsergebnisse in einem PASS unter Verwendung etablierter EU-Schwangerschaftsforschungsempfehlungen wie CONSIGN (COVID-19-Infektion und Arzneimittel in der Schwangerschaft) bei der Entwicklung schwangerschaftsbezogener Studienziele werden zur Kenntnis genommen. Weitere Machbarkeitsanalysen und RMP-Aktualisierungen nach der Genehmigung werden erwartet.

Nicht-interventionelle Wirksamkeitsstudie nach der Zulassung (1)

Der Antragsteller wird mindestens eine nicht-interventionelle Studie (Test-Negativ-Design) mit Personen durchführen, die sich mit Symptomen einer möglichen COVID-19-Erkrankung im Krankenhaus oder in der Notaufnahme in einer realen Umgebung vorstellen (C4591014). Die Wirksamkeit des COVID-19-mRNA-Impfstoffs wird gegen eine im Labor bestätigte COVID-19-Erkrankung geschätzt, die eine Einweisung in die Notaufnahme (ED) oder ein Krankenhaus erfordert, in dem SARS-CoV-2 nachgewiesen wird. Diese Studien werden es ermöglichen, die Wirksamkeit des Pfizer-Impfstoffs in einer realen Umgebung und gegen schwere Krankheiten sowie in bestimmten Rassen-, ethnischen und Altersgruppen zu bestimmen. Die nachstehend vorgeschlagenen Studien werden derzeit als potenzielle Verpflichtungen bewertet. Die Studien werden nach geografischem Gebiet (USA und EU) dargestellt.

Allgemeine Schlussfolgerungen zum Pharmakovigilanzplan

Der vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Entwicklungsplan nach der Zulassung reicht aus, um die Risiken des Produkts zu identifizieren und zu charakterisieren.

Die routinemäßige Pharmakovigilanz ist weiterhin ausreichend, um die Wirksamkeit der Maßnahmen zur Risikominimierung zu überwachen.

Pläne für Wirksamkeitsstudien nach der Zulassung

Keiner vorgeschlagen.

Maßnahmen zur Risikominimierung

Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung

Mögliche Medikationsfehler

Der Antragsteller hat eine Diskussion über mögliche Medikationsfehler beigefügt, die befürwortet wird:

Groß angelegte öffentliche Gesundheitsansätze für Massenimpfungen können Änderungen am standardmäßigen Impfstoffbehandlungsprozess darstellen und dadurch möglicherweise das Risiko von Medikationsfehlern mit sich bringen, die sich auf Folgendes beziehen: Rekonstitution und Verabreichung, Impfschema, Lagerbedingungen, Fehler im Zusammenhang mit einer Durchstechflasche mit mehreren Dosen und noch mehr COVID-19-Impfstoffe sind verfügbar, Verwechslung mit anderen COVID-19-Impfstoffen. Diese potenziellen Medikationsfehler werden durch die Informationen im SmPC und weitere Materialien für Gesundheitsdienstleister abgemildert, die den Mitgliedstaaten zur Verfügung gestellt werden und bei Bedarf in die nationale Kommunikationskampagne integriert werden können.

- SmPC (Abschnitt 6.6) enthält Anweisungen zur Rekonstitution und Verabreichung, zum Impfschema und zu den Lagerbedingungen des COVID-19-mRNA-Impfstoffs.
- Es steht ein Poster mit Schritt-für-Schritt-Anleitungen für die Lagerung, Dosisplanung und -vorbereitung sowie die Verabreichung des Impfstoffs zur Verfügung, das gut sichtbar an Orten angebracht werden kann, an denen der Impfstoff verabreicht werden soll, um fortlaufend darauf zurückgegriffen zu werden.
- Broschüren zum sicheren Umgang mit dem Impfstoff und Trockeneis werden den Impfstofflieferungen beiliegen.
- Für Gesundheitsdienstleister stehen medizinische Informations-Callcenter zur Verfügung, um Informationen zur Verwendung des Impfstoffs zu erhalten.
- Zur Vermeidung möglicher Verwechslungen zwischen Impfstoffen wird eine Rückverfolgbarkeits- und Impferinnerungskarte mit dem vorgedruckten Namen des Herstellers, den Impfdaten und der Charge/Charge bereitgestellt.
- Abziehbare Etiketten mit Chargen-/Chargennummer

Diese verfügbaren Ressourcen werden Gesundheitsdienstleister über die ordnungsgemäße Vorbereitung und Verabreichung des Impfstoffs informieren und das Risiko von Medikationsfehlern im Rahmen einer Massenimpfkampagne verringern. Darüber hinaus informiert die Patienteninformationsbroschüre und, in diesen Mitgliedstaaten, sofern zutreffend, eine Rückverfolgbarkeits- und Impferinnerungskarte die Patienten über den erhaltenen Impfstoff, sodass eine Serie mit demselben Produkt abgeschlossen werden kann.

Zusammenfassung weiterer Maßnahmen zur Risikominimierung

Keiner vorgeschlagen.

Der Antragsteller gab an, dass routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung ausreichen, um die Sicherheitsbedenken des Arzneimittels auszuräumen. Das ist akzeptabel.

Sicherheitsbedenken	Risikominimierung Maßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken		
Anaphylaxie	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung : SmPC-Abschnitte 4.4. und 4.8. Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung : Keiner.	Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen : DCA soll die Erfassung klinischer Details über mögliche anaphylaktische Reaktionen bei Personen erleichtern, die den COVID-19-mRNA-Impfstoff erhalten haben Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten : Studien (endgültiges CSR-Fälligkeitsdatum): • C4591001 (31.08.2023) • C4591010 (31. März 2024) • C4591011 (31.12.2023) • C4591012 (31.12.2023) • ACCESS/VAC4EU (31. Januar 2024).
Wichtige potenzielle Risiken		
Impfassoziiert verstärkte Krankheit (VAED) einschließlich Impfassoziiert verbesserte Atmung Krankheit (VAERD)	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung : Keiner. Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung : Keine Risikominimierung Maßnahmen.	Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen : DCA soll die Erfassung klinischer Details über die Art und den Schweregrad der COVID-19-Erkrankung bei Personen, die den COVID-19-mRNA-Impfstoff erhalten haben, erleichtern und soll Einblicke in mögliche Fälle von mangelnder Wirkung des Impfstoffs oder VAED geben Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten : Studien (Endgültiges CSR-Fälligkeitsdatum) • C4591001 (31.08.2023) • C4591011 (31.12.2023) • C4591012 (31.12.2023) • ACCESS/VAC4EU (31. Januar 2024).
Fehlende Information		
Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung : SmPC Abschnitt 4.6; PL Abschnitt 2.	Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen : Keiner.

Sicherheitsbedenken	Risikominimierung Maßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung : Keine Risikominimierung Maßnahmen.	Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten : Studien (Endgültiges CSR-Fälligkeitsdatum) • C4591010 (31. März 2024) • C4591011 (31.12.2023) • C4591015 (30.04.2023) • ACCESS/VAC4EU (31. Januar 2024).
Verwendung in immungeschwächt Patienten	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung : SmPC Abschnitte 4.4 und 5.1. Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung : Keine Risikominimierung Maßnahmen.	Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen : Keiner. Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten : Studien (endgültiges CSR- oder IA-Fälligkeitsdatum) • BNT162-01 Kohorte 13 (IA: 30. September 2021, CSR: 31. Dezember 2022) • C4591018 (IA: 31.12.2021) • C4591011 (31.12.2023) • C4591012 (31.12.2023) • ACCESS/VAC4EU (31.01.2024).
Anwendung bei gebrechlichen Patienten mit Komorbiditäten (z. B. chronisch obstruktive Lungenerkrankung Krankheit (COPD), Diabetes, chronisch neurologische Erkrankung, Herz-Kreislauf Störungen)	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung : SmPC Abschnitt 5.1. Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung : Keine Risikominimierung Maßnahmen.	Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen : Keiner. Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten : Studien (Einreichung des endgültigen CSR-Fälligkeitsdatums) • C4591001 Teilmenge (31. August 2023) • C4591011 (31.12.2023) • C4591012 (31.12.2023) • ACCESS/VAC4EU (31.01.2024) • Sicherheit und Immunogenität bei Erwachsenen mit hohem Risiko (31. Dezember 2022).

Sicherheitsbedenken	Risikominimierung Maßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Anwendung bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen oder entzündlich Störungen	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung : Keiner. Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung : Keine Risikominimierung Maßnahmen.	Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen : Keiner. Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten : • C4591011 (31.12.2023) • C4591012 (31.12.2023) • C4591018 (31.12.2021) • ACCESS/VAC4EU (31. Januar 2024).
Interaktion mit anderen Impfungen	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung : SmPC Abschnitt 4.5. Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung : Keine Risikominimierung Maßnahmen.	Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen : Keiner. Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten : • Studie zur gleichzeitigen Anwendung mit saisonalem Grippeimpfstoff (31.12.2022).
Langzeitsicherheitsdaten	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung : Keiner. Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung : Keine Risikominimierung Maßnahmen.	Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen : Keiner. Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten : Studien (Endgültiges CSR-Fälligkeitsdatum oder IA-CSR-Einreichung) • C4591001 (31.08.2023) • C4591010 (31. März 2024) • C4591011 (31.12.2023) • C4591012 (31.12.2023) • ACCESS/VAC4EU (31. Januar 2024).

Allgemeine Schlussfolgerungen zu Maßnahmen zur Risikominimierung

Die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung reichen aus, um die Risiken des Produkts in der/den vorgeschlagenen Indikation(en) zu minimieren.

Zusammenfassung des Risikomanagementplans

Die öffentliche Zusammenfassung des RMP ist akzeptabel.

Fazit zum RMP

Der CHMP und der PRAC waren der Ansicht, dass der Risikomanagementplan**Version 1.0**ist akzeptabel.

2.8. Pharmakovigilanz

Pharmakovigilanzsystem

Der CHMP kam zu dem Schluss, dass die vom Antragsteller vorgelegte Zusammenfassung des Pharmakovigilanzsystems die Anforderungen von Artikel 8 Absatz 3 der Richtlinie 2001/83/EG erfüllt.

Anforderungen an die Einreichung regelmäßiger Sicherheitsaktualisierungsberichte

Die Anforderungen für die Einreichung regelmäßiger aktualisierter Sicherheitsberichte für dieses Arzneimittel sind in Anhang II, Abschnitt C der CHMP-Stellungnahme dargelegt. Darüber hinaus muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen während der Dauer der COVID-19-Pandemie der EMA zusammenfassende Sicherheitsberichte vorlegen, einschließlich spontan gemeldeter Daten und Daten aus Compassionate-Use- und Expanded-Access-Programmen. Der Antragsteller beantragte keine Angleichung des PSUR-Zyklus an das internationale Geburtsdatum (IBD). Der neue EURD-Listeneintrag wird daher das EBD verwenden, um die bevorstehenden Datensperrpunkte zu bestimmen.

2.9. Produktinformation

2.9.1. Benutzerberatung

Die Ergebnisse der Anwenderbefragung von Patientenzielgruppen zur vom Antragsteller vorgelegten Packungsbeilage zeigen, dass die Packungsbeilage die in der Verordnung genannten Kriterien für die Lesbarkeit erfüllt*Leitfaden zur Lesbarkeit des Etiketts und der Packungsbeilage von Humanarzneimitteln.*

2.9.2. Ausnahmen bei der Kennzeichnung

Die folgenden Ausnahmen von der Kennzeichnungs- und Serialisierungspflicht wurden auf der Grundlage von Artikel 63.3 der Richtlinie 2001/83/EG gewährt. Darüber hinaus sind die gewährten Ausnahmeregelungen im Zusammenhang mit den in der Verordnung beschriebenen Flexibilitäten zu sehen*Fragen und Antworten zu Kennzeichnungsflexibilitäten für COVID-19-Impfstoffe*(EMA/689080/2020 rev.1, vom 16. Dezember 2020)[4]Dokument, das darauf abzielt, die Vorbereitungsarbeit von COVID-19-Impfstoffentwicklern und die damit verbundene Logistik für frühe Verpackungsdruckaktivitäten zu erleichtern. Das ultimative Ziel besteht darin, den groß angelegten und schnellen Einsatz von COVID-19-Impfstoffen für EU-Bürger innerhalb des bestehenden Rechtsrahmens zu erleichtern.

Ausnahmen bei der Kennzeichnung

Verpackungsspezifische Ausnahmeregelungen für die USA (gültig für Dezember 2020 und Januar 21)

Alle EU-Mitgliedstaaten (MS) sowie Norwegen und Island haben einer vorübergehenden Gewährung zugestimmt

[4] Verfügbar umhttps://www.ema.europa.eu/en/documents/other/questions-answers-labelling-flexibilities-covid19-vaccines_en.pdf , zuletzt eingesehen am 21. Dezember 2021.

Ausnahmegenehmigung für das Inverkehrbringen von US-Verpackungen auf dem EU-Markt unter folgenden Bedingungen:

A. Die Gültigkeit ist nur vorübergehend und der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss bis Februar 21 auf die EU-Kennzeichnungsanforderungen umstellen.

B. Das US-Paket enthält einen Quick Response (QR)-Code, den der Impfstoffempfänger scannen und auf die Packungsbeilage (PL) in seiner Landessprache zugreifen kann;

C. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss eine separate gedruckte PL in der/den Landessprache(n) der MS bereitstellen, die dies verlangen. dh Belgien, Bulgarien, Kroatien, Tschechische Republik, Frankreich und Griechenland. Alle anderen Mitgliedstaaten, die eine vorübergehende Ausnahme für eine Nur-EN-PL gewährt haben, erhalten mit jeder Lieferung des Impfstoffs fünf gedruckte Exemplare der EN-PL.

<u>EU-spezifische Ausnahmeregelungen für Verpackungen (ab Februar 21)</u>

A. Die äußere und unmittelbare Beschriftung erfolgt ausschließlich in englischer Sprache.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss bis zum 2. Quartal 2022 eine äußere und unmittelbare Etikettierung in allen EU-Sprachen bereitstellen. Diese Ausnahme ist mit den Anforderungen an die Tiefkühllagerung/-versand und der Notwendigkeit, Chargen im Voraus zu kennzeichnen, gerechtfertigt. Die Produktion verschiedener Impfstoffpackungen in verschiedenen Sprachen wird die Effizienz der Lieferkette erheblich verringern. Die zahlreichen Änderungen an den Verpackungslinien werden zu erheblichen Zeit- und Kapazitätsverlusten führen und die schnelle Bereitstellung von COVID-19-Impfstoffen verlangsamen. Darüber hinaus hilft die ausschließliche Kennzeichnung in englischer Sprache besser dabei, eine Knappheitssituation in einem Land zu bewältigen, indem sofort auf die Lieferungen aus einem anderen Land zurückgegriffen wird.

B. Den Mitgliedstaaten, die dies verlangen, wird eine gedruckte Packungsbeilage in der/den Landessprache(n) zur Verfügung gestellt. dh Belgien, Bulgarien, Kroatien, Tschechische Republik, Frankreich und Griechenland. Alle anderen Mitgliedstaaten, die eine vorübergehende Ausnahme für eine Nur-EN-PL gewährt haben, erhalten mit jeder Lieferung des Impfstoffs fünf gedruckte Exemplare der EN-PL. Darüber hinaus ermöglicht ein auf dem äußeren Etikett und dem PL aufgedruckter QR-Code den Zugriff auf die Packungsbeilage in der/den Landessprache(n).

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss bis zum 2. Quartal 2022 eine gedruckte Packungsbeilage in allen EU-Sprachen bereitstellen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss mit den zuständigen nationalen Behörden (außer den sechs oben genannten) zusammenarbeiten, um die Bereitstellung von PLs in der/den jeweiligen Landessprache(n) der betreffenden MS zu besprechen und zu beschleunigen. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sich auch direkt an die Mitgliedstaaten wenden, um die genaue Anzahl der zu verteilenden PLs zu vereinbaren, wiederum im Einklang mit den veröffentlichten Fragen und Antworten zu Kennzeichnungsflexibilitäten.

C. Bei den ersten Chargen entfällt die Blue Box. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt die Blue Box zu einem späteren Zeitpunkt über einen QR-Code zur Verfügung, nachdem mit den zuständigen nationalen Behörden in jedem MS der genaue Zeitpunkt der Umsetzung vereinbart wurde.

D. Die Einbeziehung der EU-Genehmigungsnummer in die Kennzeichnung wird mit der Umstellung von US-Verpackungen auf EU-konforme Verpackungen im Februar 2021 umgesetzt.

Befreiung von der Serialisierungspflicht

<u>Verpackungsspezifische Ausnahmeregelungen für die USA (gültig für Dezember 2020 und Januar 21)</u>

A. Es ist akzeptabel, dass die US-Packung gemäß den EU-FMD-Anforderungen ohne Serialisierung auf den EU-Markt gebracht wird. Lediglich die Global Trade Item Number (GTIN) wird für die USA und die EU einheitlich sein und auf der US-Packung aufgedruckt sein.

<u>EU-spezifische Ausnahmeregelungen für Verpackungen (von Februar bis März 2021)</u>

- Alle EU-Mitgliedstaaten haben eine vorübergehende Ausnahme von der Serialisierung für das EU-Paket von Februar bis Ende März 2021 akzeptiert.

- Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss zwei Fortschrittsberichte zur Serialisierung vorlegen: einen ersten bis zum 1. Februar 2021 und einen zweiten bis zum 1. März 21 mit Einzelheiten zu den Fortschritten, die im Hinblick auf die Sicherstellung der Konformität erzielt wurden, z. B. einen Nachweis über den Erwerb der entsprechenden Ausrüstung. das Datum für die Validierung, den Vertragsnachweis zur Verbindung mit der Europäischen Organisation zur Arzneimittelverifizierung.

- Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss zusätzliche Schadensbegrenzungsmaßnahmen ergreifen, z. B. die sofortige Meldung eines gestohlenen Produkts während des Ausnahmezeitraums, die Meldung eines gefälschten oder verfälschten Impfstoffs in der EU oder in Drittländern im legalen Bereich oder im Internet sowie einen Abgleich der in der EU vertriebenen und verwendeten Produkte jeweiligen Territorium.

2.9.3. Quick Response (QR)-Code

Ein Antrag auf Aufnahme eines QR-Codes in die Etikettierung und die Packungsbeilage zum Zwecke der Bereitstellung von Informationen für medizinisches Fachpersonal und Impfempfänger wurde vom Antragsteller eingereicht und für akzeptabel befunden.

Es wurde vereinbart, dass die folgenden Elemente über einen QR-Code bereitgestellt werden:

- Die Zusammenfassung der Produkteigenschaften
- Die Packungsbeilage
- Richtlinien zur sicheren Handhabung von Trockeneis
- Broschüre zu Versand- und Handhabungsrichtlinien
- Vorbereitungs- und Verwaltungsvideo
- Video zur Lagerung und Handhabung
- Video zur Rückgabe des Thermoversandbehälters
- So bereiten Sie ein Poster vor und verwalten es
- Rückverfolgbarkeits- und Impferinnerungskarte
- Rückgabe der Thermo-Versandverpackungsbroschüre
- Broschüre zum Nachfüllen von Trockeneis
- Link zur Meldung unerwünschter Ereignisse

2.9.4. Zusätzliche Überwachung

Gemäß Artikel 23 Absatz 1 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 wird Comirnaty (COVID-19-mRNA-Impfstoff (nukleosidmodifiziert)) in die zusätzliche Überwachungsliste aufgenommen, da es einen neuen Wirkstoff enthält, der am 1. Januar 2011 war in keinem in der EU zugelassenen Arzneimittel enthalten und ist im Rahmen einer bedingten Marktzulassung zugelassen.

Daher finden Sie in der Zusammenfassung der Produkteigenschaften und in der Packungsbeilage den Hinweis, dass dieses Arzneimittel einer zusätzlichen Überwachung unterliegt und dass dies eine schnelle Identifizierung neuer Sicherheitsinformationen ermöglicht. Der Aussage geht ein umgekehrtes gleichseitiges schwarzes Dreieck voraus.

3. Nutzen-Risiko-Verhältnis

3.1. Therapeutischer Kontext

3.1.1. Krankheit oder Zustand

COVID-19 ist eine Infektionskrankheit, die durch ein neu entdecktes Coronavirus, SARS-CoV-2, verursacht wird, das 2019 in der chinesischen Provinz Wuhan auftrat und sich seitdem im Jahr 2020 weltweit verbreitet hat, was dazu führte, dass die WHO am 11. März eine Pandemie ausrief 2020. Das Virus infiziert hauptsächlich die Atemwege und verursacht ein breites Spektrum an Atemwegsinfektionen, von asymptomatischen Infektionen bis hin zum schweren akuten respiratorischen Syndrom (SARS). Die Pandemie dauert trotz beispielloser Bemühungen zur Eindämmung des Ausbruchs an. Nach Angaben des ECDC umfassen die histologischen Befunde der Lunge diffuse Alveolarschäden, die Lungenschäden ähneln, die durch andere Atemwegsviren wie MERS-CoV und Influenzaviren verursacht werden. Ein charakteristisches Merkmal einer SARS-CoV-2-Infektion ist eine Gefäßschädigung mit schwerer Endothelschädigung, ausgedehnter Thrombose, Mikroangiopathie und Angiogenese.

Bis zum 1. Dezember 2020 gab es weltweit >63 Millionen bestätigte COVID-19-Fälle und >1,4 Millionen Todesfälle, wobei 191 Länder/Regionen betroffen waren.

Zum Zeitpunkt der Einreichung dieses Zulassungsantrags steigen die bestätigten Fälle und die Sterblichkeit weltweit weiter an. Die anhaltende Pandemie bleibt weltweit eine erhebliche Herausforderung für die öffentliche Gesundheit und die wirtschaftliche Stabilität.

Comirnaty dient der aktiven Immunisierung gegen SARS-CoV-2 und damit der Vorbeugung von COVID-19.

3.1.2. Verfügbare Therapien und ungedeckter medizinischer Bedarf

Derzeit gibt es in der EU keinen zugelassenen Impfstoff zur Vorbeugung von COVID-19. Weltweit laufen mehrere Entwicklungsprogramme und derzeit werden weitere Anwendungen von Regulierungsbehörden auf der ganzen Welt evaluiert. Weltweit besteht eine sehr hohe Nachfrage nach Impfstoffen, die zur Eindämmung der Pandemie und zur Senkung der Morbidität und Mortalität in Risikogruppen beitragen sollen.

3.1.3. Wichtigste klinische Studien

Die klinische Entwicklung besteht aus einer FIH-Phase-1-Studie (BNT162-01) an jüngeren und älteren Erwachsenen (18–55 Jahre und 56–85 Jahre), in der vier Impfstoffkandidaten verglichen werden, und einer zulassungsrelevanten klinischen Studie, C4591001 (oder BNT162-02).

Bei der Schlüsselstudie handelt es sich um eine placebokontrollierte, randomisierte, beobachterblinde, multizentrische Dosisfindungsstudie der Phase 1/2/3, die in den USA (Startdatum 4. Mai 2020), Argentinien, Brasilien, der Türkei, Deutschland und Südafrika durchgeführt wird. um die Sicherheit, Immunogenität und Wirksamkeit eines SARS-CoV-2-mRNA-Impfstoffkandidaten gegen COVID-19 bei gesunden Erwachsenen zu bewerten. Der Phase-1-Teil der Studie war für die Dosisbewertung von zwei Impfstoffen konzipiert: BNT162b1 und BNT162b2 bei jüngeren (18–55 Jahre) und älteren (65–85 Jahre) Erwachsenen. Der Phase-2-Teil sollte die Sicherheit und Immunogenität des ausgewählten Impfstoffs BNT162b2 bei den ersten 360 Probanden bestätigen, die in den Phase-2/3-Teil der Studie aufgenommen wurden.

Der Phase-2/3-Teil der Studie sollte bis zu 43.998 Probanden (randomisiert 1:1 zu BNT162b2 oder Placebo) einschließen, die BNT162b2 in einer Dosis von 30 µg erhalten sollten, verabreicht als 2 IM-Injektionen im Abstand von 21 Tagen (innerhalb von 19 bis 42). Tage) für eine Wirksamkeitsbewertung zusätzlich zu Sicherheits- und explorativen Immunogenitätsbewertungen.

Der primäre Endpunkt war die symptomatische COVID-19-Inzidenz pro 1000 Personenjahre Nachbeobachtung basierend auf einem zentral oder lokal bestätigten Nukleinsäureamplifikationstest (NAAT) bei Probanden ohne serologische oder virologische Hinweise auf eine SARS-CoV-2-Infektion vor und während der Impfung (Fälle, die ≥7 Tage nach Dosis 2 bestätigt wurden) und bei Personen mit und ohne Anzeichen einer SARS-CoV-2-Infektion vor und während der Impfung. Die Studie war ereignisgesteuert, dh die endgültige Wirksamkeitsanalyse sollte durch 162 Fälle ausgelöst werden; in der Praxis wurden 170 Fälle erreicht.

3.2. Günstige Effekte

Die Gesamtwirksamkeit des Impfstoffs gegen symptomatisches, im Labor bestätigtes COVID-19 betrug 7 Tage nach Dosis 2 95,0 % (95 %-KI 90,0, 97,9) bei Probanden ≥ 16 Jahren ohne vorherige Anzeichen einer SARS-CoV2-Infektion und 94,6 % (95 %-KI). 89,6, 97,6) bei allen Probanden, unabhängig vom vorherigen Nachweis einer SARS-CoV-2-Infektion (primärer Endpunkt). Dieses Ergebnis erfüllte die vorgegebenen Erfolgskriterien.

Die Wirksamkeit des Impfstoffs nach Dosis 1 bis vor Dosis 2 betrug 52,4 % (95 %-KI 29,5, 68,4). Die Wirksamkeit des Impfstoffs von 10 Tagen nach Dosis 1 bis vor Dosis 2 wurde auf 86,7 % geschätzt (95 %-KI 68,6, 95).

Die Wirksamkeitsanalysen in der gesamten verfügbaren Wirksamkeitspopulation (einschließlich Teilnehmern mit Protokollverstößen) zeigten konsistente Ergebnisse mit denen in der primären Analysepopulation. Die Wirksamkeitsanalysen unter Verwendung der von der CDC definierten Symptome zur Identifizierung eines COVID-19-Falls ergaben ähnliche Wirksamkeitsergebnisse wie die primären Endpunkte.

Der VE in jeder analysierten demografischen Untergruppe, definiert nach Alter (einschließlich Probanden > 65 Jahre), Geschlecht, Rasse, ethnischer Zugehörigkeit und Land sowie bei Personen mit Komorbiditäten wie Fettleibigkeit, Diabetes, Bluthochdruck und Herz-Lungen-Erkrankungen, betrug > 90 %. In der adipösen Bevölkerung betrug die VE 95,4 % (KI 95 %, 86,0 %, 99,1 %).

Die VE bei den 65- bis 74-Jährigen betrug 92,9 % (CI95 % 53,1 %, 99,8 %). Die VE bei über 75-Jährigen betrug 100 % (KI 95 % -13,1 %, 100,0), mit 0 Fällen in der Impfstoffgruppe und 5 Fällen in der Placebogruppe. VE unter
> 65 Jahre und das Risiko einer schweren COVID-19-Erkrankung betrug 91,7 % (95 %, 44,2 %, 99,8 %).

Sekundäre Wirksamkeitsanalysen deuteten auf einen Nutzen des Impfstoffs bei der Vorbeugung schwerer COVID-19-Erkrankungen hin, die Zahl der Fälle nach der zweiten Dosis war jedoch sehr gering, 1 Fall in der Impfstoffgruppe und 4 Fälle in der Placebogruppe. Bei der Zählung der Fälle nach Dosis 1 gab es 1 Fall in der Impfstoffgruppe und 9 Fälle in der Placebogruppe.

Phase-1- und Phase-2-Immunogenitätsdaten sowohl aus der Zulassungsstudie C4591001 als auch aus der unterstützenden Studie BNT162-01 zeigten robuste humorale Reaktionen nach der Impfung mit 2 Dosen BNT162b2 zu 30 µg sowohl bei jüngeren (18–55 Jahre) als auch bei älteren Erwachsenen (Altersgruppen 56). -85 Jahre und 65-85 Jahre) und sowohl im Hinblick auf neutralisierende Antikörper als auch auf IgG-Antigen-bindende Antikörper. Die zweite Dosis, die 21 Tage nach der ersten Dosis verabreicht wurde, löste sowohl bei jüngeren als auch bei älteren Erwachsenen eine deutliche verstärkende Wirkung aus. Bei jüngeren Erwachsenen waren die Reaktionen im Allgemeinen schneller und höher als bei älteren Erwachsenen. Die Werte der neutralisierenden Antikörpertiter waren 21 Tage nach Dosis 1 moderat. Der Höhepunkt der neutralisierenden Antikörpertiter wurde 14 Tage nach Dosis 2 bei älteren Erwachsenen erreicht, gegenüber 7 Tagen nach Dosis 2 bei jüngeren Erwachsenen. Basierend auf den verfügbaren Daten hielten die Immunreaktionen in beiden Altersgruppen bis zu einem Monat nach der zweiten Dosis an.

Die Studie BNT162-01 liefert Hinweise auf eine T-Zell-vermittelte Immunantwort, wobei die Antigen-induzierte IFNγ-Expression nach der zweiten Impfdosis einen Th1-CD4+- und CD8+-Phänotyp zeigt. Bei der Kohorte mit einer 30-µg-Dosis, die mit BNT162b2 geimpft wurde, zeigten die CD4- und CD8-Zytokinreaktionen bei Erwachsenen und älteren Erwachsenen die gleiche Intensität.

Die Immunogenitätsergebnisse gelten zum jetzigen Zeitpunkt nur als unterstützend, da kein Korrelat zum Schutz festgestellt wurde. Die Immunantworten belegen die Notwendigkeit von zwei Dosen als neutralisierender Antikörper

Die Werte stiegen nach der zweiten Dosis im Vergleich zur ersten Dosis erheblich an. Zellvermittelte Immunantworten wurden in Phase 1 bei sehr wenigen Probanden nachgewiesen, bestätigen jedoch ein Th1-dominiertes Zytokinmuster.

3.3. Unsicherheiten und Einschränkungen hinsichtlich günstiger Wirkungen

Aufgrund der verfügbaren begrenzten Daten kann ab 7 Tagen nach der zweiten Dosis (sekundärer Endpunkt) keine verlässliche Aussage über die Wirksamkeit des Impfstoffs gegen schweres COVID-19 getroffen werden. Die geschätzte Wirksamkeit gegen schweres COVID-19, das mindestens 7 Tage nach Dosis 2 auftrat, betrug 66,4 %, mit einem großen und negativen Untergrenzen-KI (95 %-KI: -124,8 %; 96,3 %). Zum Stichtag der Analyse trat nur eine begrenzte Anzahl von Ereignissen auf (1 bzw. 4 Fälle in der Impfstoff- bzw. Placebogruppe). Die A-posteriori-Wahrscheinlichkeit für die tatsächliche Wirksamkeit des Impfstoffs von ≥ 30 % (74,29 %) erfüllte nicht das vorab festgelegte Erfolgskriterium. Folglich kann die Wirksamkeit gegen die schwere Erkrankung in allen Untergruppen, insbesondere bei bestimmten Bevölkerungsgruppen mit hohem Risiko für eine schwere COVID-19-Erkrankung, nicht abgeschätzt werden (ältere Menschen und Personen mit Komorbiditäten).

Die Wirksamkeit gegen asymptomatische Infektionen ist nicht verfügbar, wird aber trotz aller Einschränkungen durch Serokonversion von N-bindenden Antikörpern bei BNT162b2- und Placebo-Empfängern, die nicht an COVID-19 erkrankt waren, beurteilt.

Die Schlüsselstudie war nicht darauf ausgelegt, die Wirkung des Impfstoffs gegen die Übertragung von SARS-CoV-2 durch Probanden zu bewerten, die nach der Impfung infiziert werden würden. Die Wirksamkeit des Impfstoffs bei der Verhinderung der Ausscheidung und Übertragung von SARS-CoV-2, insbesondere bei Personen mit asymptomatischer Infektion, kann erst nach der Zulassung in epidemiologischen oder spezifischen klinischen Studien bewertet werden.

Die Dauer des Schutzes wurde derzeit für etwa 100 Tage nach Dosis 1 verfolgt. Daten zum längerfristigen Schutz werden erwartet, sofern die laufende Phase-3-Studie wie geplant mit einer Placebogruppe fortgesetzt werden kann. Die Bewertung der Wirksamkeit über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten soll die Notwendigkeit und den geeigneten Zeitpunkt einer Auffrischungsdosis bestimmen.

Es scheint, dass der Schutz nach der ersten Dosis zumindest teilweise einsetzt, dies ist jedoch zum jetzigen Zeitpunkt noch unbestätigt.

Es liegen nur sehr begrenzte oder keine Daten zu immungeschwächten Personen und schwangeren Frauen vor. Die Wirksamkeit bei Probanden im Alter von 16 bis 17 Jahren wird von jungen Erwachsenen extrapoliert, da in dieser kleinen Gruppe zu diesem Zeitpunkt keine Krankheitsfälle gemeldet wurden.

Die verfügbaren Daten reichen nicht aus, um die Wirksamkeit bei Probanden, die zu Studienbeginn seropositiv für SARS-CoV-2 waren, und bei Probanden mit bekannter COVID-19-Vorgeschichte nachzuweisen. Bei dieser Gruppe wird jedoch eine Wirksamkeit erwartet, da sie nicht auf natürliche Weise vor einer erneuten Infektion geschützt sind, was derzeit noch nicht vollständig charakterisiert ist.

3.4. Ungünstige Auswirkungen

Die Sicherheit von Comirnaty wurde bei Teilnehmern ab 16 Jahren in zwei klinischen Studien (BNT162-01 und C4591001) untersucht, an denen 21.744 Teilnehmer teilnahmen, die mindestens eine Dosis Comirnaty erhalten hatten.

In der Studie C4591001 erhielten insgesamt 21.720 Teilnehmer im Alter von 16 Jahren oder älter mindestens 1 Dosis Comirnaty und insgesamt 21.728 Teilnehmer im Alter von 16 Jahren oder älter erhielten ein Placebo (einschließlich 138 und 145 Jugendliche im Alter von 16 und 17 Jahren in der Studie). Impfstoff- bzw. Placebo-Gruppe). Insgesamt 20.519 Teilnehmer im Alter von 16 Jahren oder älter erhielten 2 Dosen Comirnaty.

Zum Zeitpunkt der Analyse der Studie C4591001 wurden insgesamt 19.067 (9.531 Comirnaty und 9.536 Placebo) Teilnehmer im Alter von 16 Jahren oder älter für mindestens 2 Monate nach der zweiten Comirnaty-Dosis auf Sicherheit untersucht. Darunter waren insgesamt 10.727 (5.350 Comirnaty und 5.377 Placebo) Teilnehmer im Alter von 16 bis 55 Jahren und insgesamt 8.340 (4.181 Comirnaty und 4.159 Placebo) Teilnehmer im Alter von 56 Jahren und älter. Die Reaktogenität wurde in einer Untergruppe von 8183 Probanden (n = 4093 geimpft; n = 4090 Placebo) bis zu 7 Tage nach jeder Dosis bewertet.

Bezüglich der Reaktogenität waren die häufigsten Nebenwirkungen bei Teilnehmern ab 16 Jahren Schmerzen an der Injektionsstelle (> 80 %), Müdigkeit (> 60 %), Kopfschmerzen (> 50 %), Myalgie und Schüttelfrost (> 30 %), Arthralgie (> 20 %), Fieber und Schwellung an der Injektionsstelle (> 10 %). Alle Reaktionen waren in der Regel leicht bis mittelschwer und verschwanden innerhalb weniger Tage nach der Impfung. Eine etwas geringere Häufigkeit von Reaktogenitätsereignissen war mit einem höheren Alter verbunden. Die Häufigkeit von Kopfschmerzen, Müdigkeit und Fieber war nach Dosis 2 in beiden Altersgruppen höher.

Bezüglich UE wurde bei 21 % der geimpften Probanden und bei 13 % im Placebo-Arm mindestens ein UE gemeldet. Die Häufigkeit schwerer UE war in beiden Studienarmen gering (<1 %). Die am häufigsten gemeldeten SOC waren „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (11,9 % vs. 2,9 %)“, „Reaktionen des Bewegungsapparates“ (5,5 % vs. 2,1 %) und „Störungen des Nervensystems“ (4,2 % vs. 2,1 %). Die PTs umfassten hauptsächlich impftypische Reaktionen wie Schmerzen an der Injektionsstelle, Kopfschmerzen, Fieber, Müdigkeit, Unwohlsein sowie Myalgie und Arthralgie.

Bei Probanden mit einer Nachbeobachtungszeit von ≥ 2 Monaten wurden SUE in geringer Häufigkeit (0,5–0,6 %) sowohl in der Impfstoff- als auch in der Placebogruppe berichtet, ohne klinisch bedeutsame Unterschiede nach Alter, Ausgangsserostatus, ethnischer Zugehörigkeit, Rasse oder Geschlecht . Es wurde berichtet, dass Lymphadenopathie (0,4 % mit dem Impfstoff vs. 0,0 % mit Placebo oder 0,3 % der Fälle in der Gesamtbevölkerung 0 % im Placebo-Arm) und Übelkeit (0,8 % mit dem Impfstoff vs. 0,2 % mit Placebo) in der Impfstoffgruppe häufiger auftraten im Vergleich zur Placebo-Gruppierung der gesamten teilnehmenden Studienpopulation. Bei Schlaflosigkeit, Juckreiz an der Injektionsstelle und Schmerzen in den Extremitäten wurden numerische Ungleichgewichte bei der Berichterstattung beobachtet. Da diese durch einen biologisch plausiblen Zusammenhang mit der Impfung gestützt werden, werden diese Nebenwirkungen in der Fachinformation berücksichtigt.

Akute periphere Lähmungen wurden in 4 vs. 0 Fällen (Impfstoff vs. Placebo) in der gesamten Studienpopulation berichtet, wobei 2 Fälle als mit der Studienbehandlung in Zusammenhang stehend angesehen wurden (siehe Abschnitt 2.6.10). Bei akuter peripherer Lähmung besteht die begründete Möglichkeit eines kausalen Zusammenhangs mit der Impfung und sollte daher in die Fachinformation aufgenommen werden.

Von den ca. 38.000 Studienteilnehmern mit einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von zwei Monaten nach Dosis 2 berichtete keiner über ein unmittelbares UE (das innerhalb von 30 Minuten nach der Dosis auftrat), das auf eine allergische Reaktion auf den Impfstoff hindeutete. Zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Berichts wurden drei Berichte über Anaphylaxie während Impfkampagnen identifiziert.

In der gesamten Studienpopulation wurden mit dem Impfstoff nur wenige Fälle von Überempfindlichkeits-/Impfreaktionen beobachtet (13 vs. 6 Fälle). Überempfindlichkeit sollte in Abschnitt 4.8 der Fachinformation vermerkt werden.

3.5. Unsicherheiten und Einschränkungen hinsichtlich ungünstiger Auswirkungen

Daten zur Langzeitsicherheit liegen zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht vor. Die Studie der Phase 2/3 wird die eingeschlossenen Probanden jedoch bis zu zwei Jahre nach der Impfung begleiten, sodass diese Daten erst nach der Zulassung erwartet werden.

Nebenwirkungen waren bei Probanden, die zu Studienbeginn seropositiv gegenüber SARS-CoV-2 waren, etwas geringer (22 % vs. 27 % bei Seronegativen), allerdings war die Anzahl solcher Probanden begrenzt (geimpft n = 558; Placebo n = 590).

Die Datenlage zu immungeschwächten Personen ist begrenzt, da nur 196 Teilnehmer mit stabiler HIV-Infektion in die Studie einbezogen wurden. Es wurden keine besonderen Sicherheitsbedenken festgestellt.

Es liegen nur sehr begrenzte Daten zur Exposition während der Schwangerschaft vor. Bis zum Stichtag wurden in der Phase-2/3-Studie 23 Schwangerschaften gemeldet, deren Ergebnisse weiterverfolgt werden.

Es ist geplant, mehrere langfristige pharmakoepidemiologische Sicherheitsstudien durchzuführen, um das Sicherheitsprofil in der bereits untersuchten Population sowie in einer breiteren Population, einschließlich schwangerer, immungeschwächter und sehr älterer Probanden, zu bestätigen.

Es liegen keine Daten zu Wechselwirkungen mit anderen gleichzeitig verabreichten Impfstoffen vor.

In der Phase-2/3-Studie war die Gesamtzahl der eingeschlossenen Probanden im Alter von 16 bis 17 Jahren im Vergleich zu anderen Altersgruppen geringer (n=138 BNT162b; n=145 Placebo), es wurden jedoch keine Sicherheitsbedenken festgestellt.

Aufgrund der begrenzten Anzahl von Fällen, die mit den Hintergrundraten übereinstimmen, bestehen weiterhin Unsicherheiten hinsichtlich des Kausalitätszusammenhangs zwischen akuter peripherer Lähmung und Impfung. Dennoch wird Gesichtslähmung als unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (AESI) für die Pharmakovigilanzüberwachung und in die Protokolle der aktiven Überwachungsstudien einbezogen.

Während abgesehen von der Gesichtslähmung, deren Ätiologie derzeit unbekannt ist, keine möglichen autoimmunen Nebenwirkungen identifiziert wurden, die in einem ursächlichen Zusammenhang mit der Impfung stehen, können seltene Ereignisse dieser Art aufgrund der Größe des verfügbaren Datensatzes nicht ausgeschlossen werden.

Basierend auf nicht-klinischen Daten zu MERS- und SARS-Impfstoffen besteht theoretisch das Risiko einer impfstoffassoziierten verstärkten Erkrankung (VAED), einschließlich einer impfstoffassoziierten verstärkten Atemwegserkrankung (VAERD), allerdings wurden in klinischen Studien mit COVID-19-Impfstoffen keine Fälle identifiziert. einschließlich Comirnaty, und die Charakterisierung der Immunantwort weist in dieser Hinsicht nicht auf ein Risikoprofil hin (Th1-verzerrt).

Dieser Impfstoff enthält zwei neue Komponenten (kationisches Lipid ALC-0315 und PEGylierte Flüssigkeit ALC-0159) im LNP, für die nur begrenzte Erfahrungen vorliegen. Es bestehen weiterhin einige Unsicherheiten hinsichtlich der langen Halbwertszeit von ALC-0315. Hinsichtlich der PEG-bedingten Toxizität, die bekanntermaßen von der Dosis, der Dosierungshäufigkeit, der Behandlungsdauer und dem Molekulargewicht des PEG-Proteins abhängt, ist aufgrund des niedrigen Molekulargewichts dieses PEG (<2 kDa) nicht zu erwarten, dass die Immunogenität ein Problem darstellt. Die zum jetzigen Zeitpunkt verfügbaren wissenschaftlichen Daten geben keinen Anlass zu nennenswerten Bedenken hinsichtlich der Immunogenität oder Immuntoxizität des PEG, die aktuellen Erkenntnisse sind jedoch nicht endgültig.

3.6. Effekttabelle

Tabelle 20 Wirkungstabelle für Comirnaty zur aktiven Immunisierung zur Vorbeugung von COVID-19 gegen SARS-CoV-2 bei Personen ab 16 Jahren (Datenstichtag: 14. November 2020)

Wirkung	Kurz Beschreibung An	Einheit	BNT162b2 (30 µg)	Placebo	Unsicherheiten / Stärke von Beweis	Verweise
Günstige Effekte						
Impfstoff Wirksamkeit	Erste COVID 19 Auftreten ab 7	**% (95 %-KI)**	**95,0**(90,0, 97,9)			

Wirkung	Kurz Beschreibung An	Einheit	BNT162b2 (30 µg)		Placebo		Unsicherheiten / Stärke von Beweis	Verweise
	Tage später Dosis 2, ohne vor SARS-COV-2, **gesamt**	**Fälle/** Anzahl Themen bei Risiko für die Endpunkt	**8/**17411		**162/**17511		Robuste Daten mit ähnlichem Wirksamkeit insgesamt bestätigt Altersuntergruppen (16–64 Jahre alt, > 65 Jahre, 65-74Jahre alt, > 75 Jahre alt)	Auswertbar Wirksamkeit Bevölkerung (7 Tage nach der Einnahme 2) - Studieren C4951001
	Patienten im Alter von ≥65 Jahren	**%** **(95 %-KI)**	**94,7**(66,7, 99,9)					
		Fälle/ Anzahl Themen bei Risiko für die Endpunkt	**1/**3848		**19/**3880			
Ungünstige Auswirkungen								
Lymphade Nopathie		% (Nenner)	0,3 % (n=21621)		0% (N=21631)		Kleine Anzahl Fälle, kurz Dauer von nachverfolgen	Alle eingeschrieben Phase 2/3 Teilnehmer[1]
Gesichts Lähmung/f acial Lähmung		Anzahl Fälle	4		1			
Hypersensi Aktivität/imm Vereinigung Reaktion		Anzahl Fälle	13		6			
			Post Dosis 1	**Post Dosis 2**	**Post Dosis 1**	**Post Dosis 2**	Vorübergehend Ereignisse, Mehrheit mild bis mäßig Intensität	Reaktogenität Teilmenge des Studiums C495100
Schmerzen bei Injektion Website	16-55 Jahre	%	83 %	78 %	14 %	12 %		
	> 55 Jahre		71 %	66 %	9 %	8 %		
Kopfschmerzen	16-55 Jahre		42 %	52 %	34 %	24 %		
	> 55 Jahre		25 %	39 %	18 %	14 %		
Ermüdung	16-55 Jahre		47 %	59 %	33 %	23 %		
	> 55 Jahre		34 %	51 %	23 %	17 %		

Abkürzungen:
COVID-19: Coronavirus-Krankheit, SARS-CoV-2: Schweres akutes respiratorisches Syndrom, CI: Konfidenzintervall
[1]HIV-positive Probanden wurden nicht in die Analysen der Gesamtstudienziele einbezogen.

3.7. Nutzen-Risiko-Bewertung und Diskussion

3.7.1. Bedeutung günstiger und ungünstiger Wirkungen

Insgesamt wurde in einer großen Phase-3-Studie eine erhebliche Wirksamkeit bei der Vorbeugung einer symptomatischen COVID-19-Infektion sowie ein akzeptables Sicherheitsprofil nachgewiesen. Unsicherheiten betreffen die Charakterisierung von Wirkstoff und Fertigprodukt. Angesichts der vergleichbaren Immunogenität von Dosen von 10 bis 30 µg wird eine Auswirkung der Akzeptanz etwas geringerer Mengen an intakter mRNA im kommerziellen Produkt auf die Wirksamkeit nicht als wahrscheinlich angesehen. Darüber hinaus wird aufgrund der geringen Konzentration und der biologischen Plausibilität ein Einfluss von mRNA-Verunreinigungen auf die Sicherheit als unwahrscheinlich erachtet (siehe Abschnitt 3.7.3).

Aufgrund des begrenzten Umfangs der Sicherheitsnachbeobachtung wird die Bereitstellung endgültiger Daten aus der gesamten zweijährigen Nachbeobachtung der entscheidenden klinischen Studie als wichtig erachtet, um den aktuellen Wissensstand zu bestätigen.

Was das Gleichgewicht zwischen Wirksamkeit und Sicherheitsvorteilen und -risiken anbelangt, ist es überwiegend positiv für Personen, bei denen das Risiko einer schweren COVID-19-Erkrankung besteht, einschließlich älterer Menschen und Personen mit komorbiden Erkrankungen, die bekanntermaßen das Risiko von Komplikationen und Todesfällen aufgrund einer Infektion erhöhen .

Unsicherheiten hinsichtlich der pharmazeutischen Charakterisierung des kommerziellen Produkts sind mit einem positiven Nutzen-Risiko-Verhältnis vereinbar. Dies gilt nicht nur für Erwachsene, sondern hochgerechnet auch für Personen im Alter von 16 bis 17 Jahren.

Es liegen nur begrenzte Daten zu Personen vor, die zu Studienbeginn seropositiv gegen SARS-CoV-2 waren. Die verfügbaren Daten deuten jedoch nicht auf besondere Sicherheitsbedenken hin und eine Wirksamkeit wird auch in dieser Untergruppe erwartet.

Es liegen keine Daten zur Anwendung bei schwangeren Frauen vor, eine schützende Wirkung wird jedoch erwartet. Angesichts der beruhigenden Daten der DART-Studie und der Tatsache, dass eine Schwangerschaft als solche einen Risikofaktor für einen schweren Verlauf von COVID-19 darstellt und schwangere Frauen zusätzlich zu anderen Risikogruppen gehören können, kann eine Impfung im Einzelfall in Betracht gezogen werden.

Aufgrund der biologischen Plausibilität ist kein Risiko beim Stillen zu erwarten.

Während es im klinischen Studienprogramm keinen Hinweis auf ein erhöhtes Risiko für schwere allergische Reaktionen wie Anaphylaxie gab, wurden nach der Markteinführung drei Fälle gemeldet, davon zwei bei Patienten, die Adrenalin-Pens trugen, und einer bei einer Person ohne bekannte Allergiegeschichte während Impfkampagnen, und alle verschwanden mit der Standardbehandlung. Eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile ist eine Kontraindikation. Derzeit gibt es jedoch keine substanziellen Hinweise auf ein negatives Nutzen-Risiko-Verhältnis bei einer Person mit schwerer Allergie gegen Substanzen, die im Impfstoff nicht enthalten sind. Für alle Probanden sollte der Impfstoff in Einrichtungen verabreicht werden, in denen Wiederbelebungseinrichtungen verfügbar sind, wie in der Fachinformation angegeben und im Einklang mit anderen Impfstoffen. Eine zweite Dosis des Impfstoffs sollte nicht an Personen verabreicht werden, bei denen eine Anaphylaxie gegenüber der ersten Dosis aufgetreten ist.

Es liegen keine Wirksamkeitsdaten bei immungeschwächten Personen vor. Solche Patienten sind durch eine Impfung möglicherweise nicht so gut geschützt wie immunkompetente Personen. Zwar liegen auch bei immungeschwächten Probanden (einer breiten und unterschiedlichen Kategorie) nur begrenzte Sicherheitsdaten vor, es werden jedoch keine besonderen Sicherheitsprobleme erwartet, und das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Impfung bei solchen Probanden wird als positiv erachtet, auch angesichts des zugrunde liegenden übermäßigen Risikos COVID 19.

Studien zur Überwachung potenzieller Sicherheitsbedenken (Autoimmunerkrankungen, VAED) sind geplant.

3.7.2. Verhältnis von Nutzen und Risiken

Insgesamt stützen die verfügbaren Daten ein positives B/R in der vorgeschlagenen Indikation.

3.7.3. Zusätzliche Überlegungen zum Nutzen-Risiko-Verhältnis

Angesichts der Notsituation wird davon ausgegangen, dass die festgestellten Unsicherheiten nach der Zulassung im Rahmen einer bedingten Zulassung behoben werden können, einschließlich einer weiteren Charakterisierung des Wirkstoffs und des Endprodukts, der Fortsetzung der Zulassungsstudie so lange wie möglich und nach der Zulassung Wirksamkeitsstudien und routinemäßige Krankheitsüberwachung.

Bedingte Marktzulassung

Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität wurden anhand klinischer Impfstoffchargen nachgewiesen (Prozess 1). Die kommerziellen Chargen werden mit einem anderen Verfahren hergestellt (Verfahren 2), und die Vergleichbarkeit dieser Verfahren beruht auf dem Nachweis vergleichbarer biologischer, chemischer und physikalischer Eigenschaften des Wirkstoffs und des Endprodukts.

Die Charakterisierung und Kontrolle von Wirkstoff und Fertigprodukt sind in Bezug auf kritische Qualitätsmerkmale und Verunreinigungen begrenzt.

Die Daten belegen das Vorhandensein verkürzter/modifizierter mRNA-Formen in etwas höheren Mengen in den Chargen, die mit dem kommerziellen Verfahren hergestellt wurden, im Vergleich zu Material, das in klinischen Studien verwendet wurde. Diese Formen sind nicht ausreichend charakterisiert, und obwohl die begrenzten Daten zur Proteinexpression die Unsicherheiten im Zusammenhang mit dem Risiko der Translation anderer Proteine/Peptide als des beabsichtigten Spike-Proteins nicht vollständig berücksichtigen, wird erwartet, dass die Menge solcher Proteine zu gering ist um eine Immunantwort von biologischer Relevanz auszulösen.

Angesichts der geringen mRNA-Dosis (30 µg) werden die Verunreinigungen tatsächlich nicht als Sicherheitsproblem auf der Grundlage allgemeiner toxikologischer Grundsätze angesehen. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass bei Vorhandensein in der Zelle andere Proteine als der intakte Spike in voller Länge exprimiert werden. Das Risiko unerwünschter immunologischer Ereignisse wird aufgrund der folgenden Beobachtungen und Überlegungen als gering eingeschätzt:

- Solche Verunreinigungen waren im Impfstoff vorhanden, der in den klinischen Phase-3-Studien mit einem akzeptablen Sicherheitsprofil verwendet wurde. Obwohl die fehlende Charakterisierung eine vollständige Vergleichbarkeitsbewertung verhindert, gibt es keinen Hinweis darauf, dass es bedeutende qualitative Unterschiede in der Art dieser Verunreinigungen geben würde.
- Die hohen Konzentrationen dieser Verunreinigungen spiegeln die Instabilität der RNA wider, die zur Bildung von RNA-Fragmenten sowohl im Transkriptionsschritt als auch danach führt. Basierend auf elektrophoretischen Daten scheint es, dass es einen vielfältigen Satz von Fragmenten gibt. Obwohl nicht bestätigt, ist es unwahrscheinlich, dass es sich bei diesen RNA-Molekülen zu einem großen Teil um mRNA-Moleküle mit intaktem 5'-Cap und 3'-PolyA handelt, die in ein bestimmtes Protein oder Peptid übersetzt werden können.
- Die Menge jedes einzelnen Fragments einer mRNA-Spezies wäre ohnehin um Größenordnungen niedriger als die Menge der intakten mRNA, und dies würde sich in der Menge der Proteinexpression widerspiegeln. Das Spike-Protein ist ein hochimmunogenes Protein und die Immundominanz würde auch sicherstellen, dass die Immunantwort auf die verkürzten Proteine nicht signifikant wäre.

Außerdem wurden in kürzlich hergestellten Fertigproduktchargen lipidbedingte Verunreinigungen beobachtet. Aufgrund der geringen Dosis (30 µg mRNA) wird davon ausgegangen, dass die Mengen dieser Verunreinigungen zu gering sind, um toxikologische Bedeutung zu haben.

Bezüglich der vorgeschlagenen Kontrollstrategie für Wirkstoff und Fertigprodukt wurden Fragen sowohl hinsichtlich der Eignung der verwendeten Testmethoden als auch der Akzeptanzkriterien für einige Tests aufgeworfen.

In Anbetracht des oben Gesagten und des aktuellen Notfalls im Bereich der öffentlichen Gesundheit erfolgt die Charakterisierung des Wirkstoffs

Substanz und Endprodukt gelten als akzeptabel und die vorgeschlagenen Spezifikationen für RNA-Integrität und 5'-Cap gelten als wissenschaftlich begründet und akzeptabel. Dennoch werden zusätzliche Daten zur Vervollständigung der Charakterisierung des Wirkstoffs und des Endprodukts sowie die Berücksichtigung klinischer Erfahrungen als wichtig erachtet, um die Angemessenheit dieser Spezifikationen zu bestätigen, und diese Daten sollten nach der Genehmigung als spezifische Verpflichtungen an die MA übermittelt werden.

Daher ist der CHMP der Ansicht, dass das Produkt die Anforderungen für eine bedingte Marktzulassung erfüllt:

- Das Nutzen-Risiko-Verhältnis ist wie besprochen positiv.
- Es ist davon auszugehen, dass der Antragsteller umfassende Daten vorlegen kann.

Derzeit laufen Studien, um die Charakterisierung des Wirkstoffs und des Endprodukts abzuschließen, und zusätzliche klinische Daten von Chargen, die derzeit in laufenden klinischen Studien verwendet werden, werden als wichtig erachtet, um die klinische Eignung dieser Spezifikationen zu bestätigen. Auf der Grundlage der Begründung und des Engagements des Antragstellers wurden detaillierte Pläne mit dem Antragsteller vereinbart und im Qualitätsteil dieser Bewertung berücksichtigt, was die zu generierenden und einzureichenden Daten mit vorläufigen Meilensteinen zur Bewertung durch den CHMP betrifft, um alle vorgeschlagenen spezifischen Verpflichtungen zu erfüllen. Basierend auf den Plänen und Unterlagen des Antragstellers wird erwartet, dass die Daten zur Erfüllung aller Qualitäts-SOs schrittweise zwischen März und Juli 2021 eingereicht werden.

Darüber hinaus wird der Antragsteller die laufende zulassungsrelevante randomisierte, placebokontrollierte, beobachterblinde Phase-3-Studie C4591001 fortsetzen, um 2-Jahres-Langzeitdaten zu erhalten und eine ausreichende Nachbeobachtung sicherzustellen, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Comirnaty zu bestätigen.

- Ungedeckter medizinischer Bedarf wird angegangen

Es gibt keinen zugelassenen oder allgemein verfügbaren COVID-19-Impfstoff und COVID-19 ist weiterhin mit erheblicher Morbidität und Mortalität verbunden. Während sich die Versorgung von Patienten mit COVID-19 im Laufe der Zeit und mit der klinischen Erfahrung verbessert hat, sind keine Medikamente zur Heilung von COVID-19 verfügbar und es besteht weiterhin ein dringender Bedarf an einem prophylaktischen Impfstoff während der anhaltenden Pandemie.

- Die Vorteile der sofortigen Verfügbarkeit für die öffentliche Gesundheit überwiegen die Risiken, die sich aus der Tatsache ergeben, dass weiterhin zusätzliche Daten erforderlich sind.

Es wurden überzeugende Wirksamkeitsnachweise vorgelegt, darunter auch bei älteren Menschen und Menschen mit komorbiden Erkrankungen, und nach der Zulassung werden langfristige Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten bereitgestellt. Unter Berücksichtigung all dessen wäre es angesichts der Schwere der COVID-19-Erkrankung und der aktuellen globalen Pandemiesituation nicht angemessen, einen äußerst nützlichen Impfstoff zurückzuhalten, da die nachgewiesenen Vorteile in der aktuellen Notlage die Unsicherheiten der verfügbaren Daten deutlich überwiegen wie oben beschrieben.

3.8. Schlussfolgerungen

Das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Comirnaty ist insgesamt positiv.

Da die verfügbaren Daten nicht umfassend sind, ist die Erteilung einer bedingten Marktzulassung relevant und wird im Einklang mit den Bestimmungen von Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 unterstützt.

4. Empfehlungen

Ergebnis

Basierend auf der CHMP-Prüfung der Daten zu Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit gelangt der CHMP einvernehmlich zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Comirnaty in der folgenden Indikation günstig ist:

Comirnaty ist für die aktive Immunisierung zur Vorbeugung von COVID-19, das durch das SARS-CoV-2-Virus verursacht wird, bei Personen ab 16 Jahren indiziert.

Die Verwendung dieses Impfstoffs sollte im Einklang mit den offiziellen Empfehlungen erfolgen.

Der CHMP empfiehlt daher die Erteilung der bedingten Marktzulassung unter folgenden Bedingungen und spezifischen Verpflichtungen:

Angesichts des erklärten Gesundheitsnotstands von internationaler Bedeutung und um eine frühzeitige Lieferung sicherzustellen, unterliegt dieses Arzneimittel einer zeitlich begrenzten Ausnahmeregelung, die es erlaubt, sich auf Chargenkontrolltests zu verlassen, die an den registrierten Standorten in einem Drittland durchgeführt werden . Diese Ausnahme erlischt am 31. August 2021. Die Umsetzung der EU-basierten Chargenkontrollregelungen, einschließlich der notwendigen Änderungen der Bedingungen der Marktzulassung, muss gemäß dem vereinbarten Plan bis spätestens 31. August 2021 abgeschlossen sein diese Übertragung von Tests. Fortschrittsberichte müssen bis zum 31. März 2021 eingereicht und dem jährlichen Verlängerungsantrag beigefügt werden.

Bedingungen oder Einschränkungen hinsichtlich Lieferung und Nutzung

Verschreibungspflichtiges Arzneimittel.

Offizielle Chargenfreigabe

Gemäß Artikel 114 der Richtlinie 2001/83/EG erfolgt die offizielle Chargenfreigabe durch ein staatliches Labor oder ein dafür benanntes Labor.

Weitere Bedingungen und Anforderungen der Marktzulassung

Regelmäßige Sicherheitsaktualisierungsberichte

Die Anforderungen für die Übermittlung regelmäßiger aktualisierter Sicherheitsberichte für dieses Arzneimittel sind in der Liste der Referenzdaten der Union (EURD-Liste) gemäß Artikel 107c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG und allen späteren Aktualisierungen, die auf der Europäischen Website veröffentlicht werden, festgelegt Arzneimittel-Webportal.

Der Inhaber der Marktzulassung muss innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung den ersten regelmäßigen Sicherheitsaktualisierungsbericht für dieses Produkt einreichen.

Bedingungen oder Einschränkungen im Hinblick auf die sichere und wirksame Verwendung des Arzneimittels

Risikomanagementplan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss die erforderlichen Pharmakovigilanzaktivitäten und -interventionen durchführen, die im vereinbarten RMP, dargestellt in Modul 1.8.2 der Marktzulassung, und allen vereinbarten nachfolgenden Aktualisierungen des RMP aufgeführt sind.

Ein aktualisierter RMP sollte eingereicht werden:

- Auf Anfrage der Europäischen Arzneimittel-Agentur;
- Immer dann, wenn das Risikomanagementsystem geändert wird, insbesondere weil neue Informationen eingegangen sind, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Profils führen können, oder weil ein wichtiger Meilenstein (Pharmakovigilanz oder Risikominimierung) erreicht wurde.

Spezifische Verpflichtung zur Durchführung von Nachzulassungsmaßnahmen für die bedingte Marktzulassung

Da es sich hierbei um eine bedingte Marktzulassung handelt und gemäß Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des angegebenen Zeitrahmens die folgenden Maßnahmen durchführen:

Beschreibung	Fälligkeitsdatum
Um die Charakterisierung des Wirkstoffs und des Endprodukts abzuschließen, sollte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zusätzliche Daten bereitstellen.	Juli 2021. Zwischenberichte: 31. März 2021
Um eine gleichbleibende Produktqualität sicherzustellen, sollte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zusätzliche Informationen zur Verbesserung der Kontrollstrategie bereitstellen, einschließlich der Spezifikationen für den Wirkstoff und das Endprodukt.	Juli 2021. Zwischenberichte: März 2021
Um die Konsistenz des Herstellungsprozesses des Endprodukts zu bestätigen, sollte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zusätzliche Validierungsdaten bereitstellen.	März 2021
Um das Reinheitsprofil zu bestätigen und eine umfassende Qualitätskontrolle und Chargenkonsistenz während des gesamten Lebenszyklus des Endprodukts sicherzustellen, sollte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zusätzliche Informationen über den Syntheseprozess und die Kontrollstrategie für den Hilfsstoff ALC-0315 bereitstellen.	Juli 2021. Zwischenberichte: Januar 2021, April 2021.
Um das Reinheitsprofil zu bestätigen und eine umfassende Qualitätskontrolle sowie Chargenkonsistenz über den gesamten Lebenszyklus des Endprodukts sicherzustellen, sollte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zusätzliche Informationen über den Syntheseprozess und die Kontrollstrategie für den Hilfsstoff ALC-0159 bereitstellen.	Juli 2021. Zwischenberichte: Januar 2021, April 2021.
Um die Wirksamkeit und Sicherheit von Comirnaty zu bestätigen, sollte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den endgültigen klinischen Studienbericht für die randomisierte, placebokontrollierte, beobachterblinde Studie C4591001 einreichen.	Dezember 2023

Neuer Wirkstoffstatus

Basierend auf der CHMP-Prüfung der verfügbaren Daten geht der CHMP davon aus, dass einzelsträngige, 5'-verkappte Messenger-RNA (mRNA), die mithilfe einer zellfreien In-vitro-Transkription aus den entsprechenden DNA-Vorlagen hergestellt wurde und für das virale Spike (S)-Protein kodiert, vorliegt von SARS-CoV-2 ist ein neuer Wirkstoff, da er kein Bestandteil eines zuvor in der Europäischen Union zugelassenen Arzneimittels ist.